

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

givinostat

DUVYZAT 8,86 mg/ml,

suspension buvable

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 février 2026

- Dystrophie musculaire de Duchenne
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 6 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans « le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients ambulants, âgés de 6 ans et plus, recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes. »

Place dans la stratégie thérapeutique	A ce jour, les corticoïdes constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD¹, mais avec un profil de tolérance au long cours défavorable. Les recommandations actuelles préconisent de débuter les corticoïdes chez un enfant marchant, au moment où le développement moteur stagne (phase de plateau, qui précède le déclin des fonctions motrices), soit habituellement entre 5 et 6 ans. Compte tenu de sa quantité d'effet non cliniquement pertinente et de son profil de tolérance dont les événements indésirables (majoritairement gastrointestinaux avec diarrhée, vomissements et douleurs abdominales, et hématologiques avec thrombopénie, hypertriglycémie, diminution des plaquettes) s'ajoutent au profil de tolérance défavorable au long cours des corticoïdes, DUVYZAT (givinostat) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients ambulants, âgés de 6 ans et plus, recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.

Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude EPIDYS versus placebo	9
3.2.2 Comparaison indirecte	11
3.3 Profil de tolérance	12
3.3.1 Données issues de l'étude EPIDYS versus placebo	12
3.3.2 Données issues de l'étude d'extension à long terme	12
3.3.3 Données issues du PGR	13
3.3.4 Données issues du RCP	14
3.4 Modification du parcours de soins	14
3.5 Programme d'études	14
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17
5.6 Autres recommandations de la Commission	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « DUVYZAT est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients ambulants, âgés de 6 ans et plus, recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Givinostat (M09AX14) DUVYZAT 8,86 mg/mL, suspension buvable – 1 flacon de 140 mL (CIP : 34009 303 213 6 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Effik au nom d'Italfarmaco SpA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 06/06/2025 AMM conditionnelle avec engagement de fournir les résultats d'une étude confirmatoire randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo portant sur des patients ambulants atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne et les résultats d'une étude non interventionnelle menée sur la base des données provenant des centres et/ou des registres de patients. Plan de Gestion du Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier • Médicament orphelin (04/07/2012) • Accès compassionnel depuis le 25/02/2025
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de givinostat est calculée en fonction du poids corporel et elle doit être administrée par voie orale deux fois par jour. Pour plus de précisions, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre médicament pour les troubles du système musculosquelettique.
Mécanisme d'action	Le givinostat est un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC) de classe I et II qui module l'activité incontrôlée des HDAC dans les muscles dystrophiques, ce qui contribue à la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Le mécanisme d'action du givinostat est indépendant de la mutation génétique de la dystrophine sous-jacente à l'origine de la maladie.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, le DUVYZAT (givinostat) est pris en charge uniquement au Royaume-Uni dans une indication plus large que l'AMM, qui inclut les patients non ambulants (sous autorisation conditionnelle).

	– Aux Etats-Unis, DUVYZAT (givinostat) a une AMM dans une indication plus large qu'en Europe « <i>DUVYZAT is a histone deacetylase inhibitor indicated for the treatment of Duchenne muscular dys-trophy (DMD) in patients 6 years of age and older</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 26 novembre 2025. • Date d'adoption : 10 décembre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 4 février 2026. – Contribution de partie prenante : AFM Téléthon (contribution écrite) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire d'origine génétique de transmission récessive liée à l'X. C'est la dystrophie musculaire progressive la plus fréquente chez l'enfant. Elle est liée à une mutation du gène codant la dystrophine, une protéine indispensable à la contraction des cellules musculaires, ce qui conduit à un déficit complet en dystrophine. Les mutations de ce gène sont nombreuses, les mutations non-sens représentent environ 13 % de ces anomalies.¹

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La maladie se caractérise par une atrophie et une faiblesse musculaires progressives dues à une dégénérescence des muscles squelettiques, lisses et cardiaques.

La DMD débute chez les garçons pendant l'enfance avec un retard du développement moteur et parfois cognitif. Les premières manifestations cliniques sont habituellement décelées peu après l'acquisition de la marche, vers 2-3 ans. En général, les garçons atteints de DMD ne réussissent pas à courir ou sauter. La maladie progresse rapidement et l'enfant développe une marche dandinante avec hypertrophie des mollets (signe de Gowers positif). Monter des escaliers devient difficile avec des chutes fréquentes et fractures pouvant accélérer la perte de la marche. La marche devient impossible entre 6 et 13 ans, la moyenne étant de 9,5 ans chez les patients non traités par des corticostéroïdes. La fonction motrice évolue en 3 phases dans la DMD. Dans un premier temps, l'enfant continue à progresser en motricité jusqu'à environ l'âge de 4-6 ans, bien que sur un rythme plus lent. Survient ensuite une phase de plateau (absence de progrès, habituellement entre 4 et 8 ans), avant le déclin des fonctions motrices.

Une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire peuvent entraîner le décès à l'adolescence. Entre l'âge de 5 et 10 ans, les symptômes sont principalement moteurs. Le suivi se fait en consultations biannuelles, selon les besoins et le stade évolutif. L'encombrement bronchique peut être responsable de détresses respiratoires et d'hospitalisations répétées. Les hospitalisations peuvent aussi être liées à la survenue de fractures.

Ces atteintes sont corroborées par l'association de patients.

¹ Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) – Dystrophie musculaire de Duchène (2019)

Épidémiologie

Chez les garçons, sa prévalence est estimée entre 1/3 500 et 1/9 300 naissances masculines.² Il y aurait plus de 3 000 personnes atteintes³ en France.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge et le suivi doivent être initiés le plus précocement possible, pour optimiser tant l'espérance de vie que la qualité de vie du patient. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie, sont essentielles¹.

Il n'existe actuellement aucune thérapeutique médicamenteuse disposant ou non d'une AMM capable de stabiliser ou d'inverser le cours évolutif de cette myopathie. L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à la DMD exigent une approche multidisciplinaire. La prise en charge symptomatique a fait preuve d'efficacité en rallongeant l'espérance de vie de plusieurs années, mais n'a pas modifié l'évolution motrice de la maladie. Plus de 90 % des enfants atteints de DMD vivent désormais jusqu'à l'âge adulte et certains atteignent aujourd'hui l'âge de 40 ans¹.

A ce jour, les corticoïdes constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD¹, mais avec un profil de tolérance au long cours défavorable. Les recommandations actuelles préconisent de débuter les corticoïdes chez un enfant marchant, au moment où le développement moteur stagne (phase de plateau, qui précède le déclin des fonctions motrices), soit habituellement entre 5 et 6 ans. Cependant leurs effets indésirables limitent leur emploi prolongé, les complications dues à l'utilisation de stéroïdes incluent la prise en charge du surpoids, l'administration d'antagoniste H2 pour la protection gastrique, un suivi et un traitement régulier de l'ostéoporose et un bilan ophtalmologique pour la cataracte et le glaucome. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont prescrits pour prévenir l'apparition d'une insuffisance cardiaque. La spécialité AGAMREE (vamorolone) est le seul corticoïde à avoir une AMM dans la DMD chez les patients âgés de 4 ans et plus. AGAMREE (vamorolone) est une option thérapeutique dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés de 4 ans ou plus, dans le respect des recommandations du protocole national de diagnostic et de soins qui préconisent de débuter les corticoïdes chez un enfant marchant, au moment où le développement moteur stagne (phase de plateau, qui précède le déclin des fonctions motrices), soit habituellement entre 5 et 6 ans.

Compte tenu de l'étude comparative versus placebo et versus prednisone qui n'a pas permis de comparer de façon robuste la vamorolone et la prednisone, il n'est pas possible de hiérarchiser AGAMREE (vamorolone) par rapport aux spécialités à base de prednisone recommandées et utilisées hors AMM.

L'ataluren (TRANSLARNA), qui était indiqué dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 2 ans ou plus, n'a plus d'AMM depuis le 28 mars 2025 suite à la décision de la Commission Européenne de ne pas renouveler son AMM conditionnelle⁴.

² S. Pula, R Quinlivan. Dystrophie musculaire de Duchenne, Orphanet [Dernière mise à jour le juin 2002, consulté le 06 juillet 2023]

³ AFM Téléthon. Dystrophie musculaire de Duchenne Publié le 20/06/2022, mis à jour le 15/06/2023.

⁴ Translarna | European Medicines Agency (EMA)

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Corticoïdes				
AGAMREE (vamorolone)	AGAMREE est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés de 4 ans ou plus.	12 juin 2024	Modéré Pas d'ISP	V par rapport aux médicaments à base de prednisone

A noter qu'AGAMREE (vamorolone) n'est à ce jour pas pris en charge en France et a fait l'objet d'un refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 14/09/2023 dans l'indication du « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne avant la phase de déclin des fonctions motrices chez les patients ambulatoires âgés de 4 à 7 ans »⁵ et d'un refus d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 2/05/2024 dans l'indication du « traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients âgés entre 4 et 18 ans »⁶.

Les recommandations internationales de prise en charge et le PND¹ de la DMD (2019) préconisent le recours aux glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone ou déflazacort⁴) utilisés hors AMM⁷.

Tableau 2 : Corticoïdes utilisés dans la DMD

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM ⁸	Date de l'avis	SMR	ASMR
Corticoïdes				
CORTANCYL 1 mg, 5 mg, 20 mg, comprimé sécable (prednisone) Sanofi-Aventis France Et spécialités génériques	Neurologiques : – Myasthénie. – Œdème cérébral de cause tumorale. – Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire. – Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut. – Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.	Renouvellement d'inscription : 21/11/2018	Important	-
SOLUPRED 1 mg/ml, solution buvable SOLUPRED 5 mg et 20 mg, comprimé effervescent	Neurologiques : – Myasthénie. – Œdème cérébral de cause tumorale. – Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire. – Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.	Renouvellement d'inscription : 01/07/2015	Important	-

⁵ Décision n°2023.0317/DC/SEM du 14 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité AGAMREE (VAMOROLONE)
⁶ Décision n°2024.130/DC/SEM du 2 mai 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité AGAMREE (vamorolone).
⁷ Birnkrant DJ et al for the 'DMD Care Considerations Working Group'. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol 2018; 17:251-67
⁸ Pour les indications complètes : cf. RCP.

SOLUPRED 5 mg et 20 mg, comprimé orodispersible

(prednisolone)

Sanofi-Aventis France

Et spécialités génériques

– Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Les spécialités suivantes sont disponibles dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel dans la DMD :

- DEZACORT (déflazacort) 22,75 mg/ml, solution buvable en gouttes dès l'âge de 2 ans,
- DEFLAZACORT (déflazacort) 6 et 30 mg, comprimé chez les patients âgés de 6 ans et plus.

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge de la DMD est pluridisciplinaire et comprend notamment une prise en charge orthopédique destinée à prévenir les déformations articulaires (kinésithérapie, orthèses, chirurgie) et respiratoire (kinésithérapie respiratoire, ventilation non invasive ou invasive). Ces traitements de support ne sont pas considérés comme des CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, à savoir les corticoïdes avec ou sans AMM dans la DMD. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert dans le traitement de la DMD de disposer d'un médicament capable de stabiliser ou d'inverser le cours évolutif de cette myopathie et bien toléré au long terme.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de DUVYZAT (givinostat) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des enfants atteints de myopathie de Duchenne ainsi qu'une comparaison indirecte entre des patients traités par givinostat en association avec un traitement continu par corticoïdes et un groupe contrôle externe constitué par des patients recevant uniquement des corticoïdes :

- Etude DSC/14/2357/48 (EPIDYS) : étude de phase III, randomisée versus placebo, en double aveugle, multicentrique, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du givinostat administré par voie orale deux fois par jour en association au traitement standard versus un placebo en association au traitement standard chez 179 patients ambulants âgés de 6 à 17 ans atteints de DMD et sous traitement stable par corticoïdes depuis au moins 6 mois ;
- Etude DSC/14/2357/51 : étude de phase III, d'extension à long terme (début de l'étude en 2017, fin prévue en 2029), en ouvert, évaluant la tolérance à long terme et l'efficacité du givinostat administré par voie orale deux fois par jour en association au traitement standard chez des patients âgés de 6 ans et plus préalablement traités par givinostat dans une étude clinique précédente ou naïfs de traitement (cf. paragraphe 3.3).

Le laboratoire a également fourni l'étude DSC/11/2357/43, de phase 2 en deux parties, multicentrique, en ouvert, à bras unique, de montée de dose (partie 1), ayant évalué la tolérance, la pharmacocinétique et l'effet au niveau histologique du givinostat administré par voie orale deux fois par jour chez 20

patients ambulants âgés de 7 à 10 ans atteints de DMD et sous traitement stable par corticoïdes depuis au moins 6 mois, qui ne sera pas décrite dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude EPIDYS versus placebo

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du givinostat par rapport au placebo, tous deux en association au traitement standard par corticothérapie, pour ralentir la progression de la maladie chez des patients âgés de 6 ans et plus, ambulants, atteints de dystrophie musculaire de Duchenne après 18 mois de traitement.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 18 mois.

L'étude a débuté le 06/06/2017 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 22/02/2022.

L'amendement au protocole n°5 (version 5.0 à la version 6.0) a mis en place une diminution de la dose d'initiation du traitement d'un tiers en raison de la survenue d'événements indésirables de thrombocytopénie. A la demande de l'ANSM, tous les patients inclus en France (et pas seulement les nouveaux patients traités) ont dû avoir une réduction de dose d'un tiers en lien avec les événements de thrombocytopénie apparus sous traitement.

Traitements reçus

Un total de 179 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- Groupe givinostat (n=118) : givinostat en suspension orale, 2 fois par jour (prise non à jeun), en association au traitement standard par corticothérapie ;
- Groupe placebo (n=61) : placebo en suspension orale, 2 fois par jour (prise non à jeun), en association au traitement standard par corticothérapie.

Il était prévu d'inclure une population cible dans l'étude (groupe A) composée des patients présentant une fraction grasseuse du vaste latéral évaluée par spectrométrie à résonance magnétique entre $> 5 \%$ et $\leq 30 \%$. Une population dite « hors-cible de l'étude » (groupe B) a également été incluse et composée de patients avec une fraction grasseuse du muscle vaste latéral $\leq 5 \%$ ou $> 30 \%$.

Les différentes populations d'analyse étaient les suivantes :

- Population globale : La population globale de tous les patients incluait à la fois les patients du groupe A (patients de la population cible de l'étude) et du groupe B (patients de la population hors-cible de l'étude) qui ont été randomisés ;
- Population en Intention de traiter (ITT) : définie par tous les patients de la population cible ayant été randomisés, ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et ayant au moins une évaluation post-inclusion du test 4SC ou ayant une évaluation manquante car ne marchant plus ou n'étant pas en mesure physique de réaliser le test. L'analyse principale d'efficacité a été réalisée sur cette population ;
- Population de tolérance (SAF) : dans la population cible de l'étude, définie comme l'ensemble des patients randomisés de la population cible ayant reçu au moins une dose du traitement. Dans la population globale, définie par l'ensemble des patients randomisés du groupe A et du groupe B ayant reçu au moins une dose de traitement.

La randomisation a été stratifiée selon le type de corticothérapie concomitante utilisée :

- déflazacort utilisé quotidiennement,
- déflazacort utilisé de façon intermittente,
- autres corticoïdes utilisés quotidiennement,
- autres corticoïdes utilisés de façon intermittente.

Population de l'étude

Dans la population cible, les patients étaient âgés en moyenne de 9,7 ans (min : 6,1 ; max : 15,9). Le poids moyen était de 30,7 kg. A l'inclusion, le temps moyen pour le test fonctionnel chronométré de montée de 4 marches standard (4SC) était de 3,43 s, le temps pour se lever du sol (TTRFF : time to rise from floor) moyen était de 5,57 s, la distance au test de marche de 6 minutes (6MWT : 6 minutes walking test) était de 365,1 m dans le groupe givinostat et de 344,8 m dans le groupe placebo, le score NSAA (North Star Ambulatory Assessment) moyen était de 24,5.

Le délai moyen depuis le diagnostic de la DMD était de 5,7 années. La corticothérapie a été débutée en moyenne depuis 3,7 années. Les patients étaient principalement traités par déflazacort (79,2 %) ou par prednisone (16,8 %), selon un régime quotidien (83,3 %).

Au total, 170 (95 %) patients ont terminé l'étude : 111 (94,1 %) dans le groupe givinostat et 59 (96,7 %) dans le groupe placebo. Dans le groupe givinostat, 4 (3,4 %) patients ont retiré leur consentement et 3 (2,5 %) sont sortis d'étude en raison d'un événement indésirable. Dans le groupe placebo, deux (3,3 %) patients étaient sortis d'étude en raison d'un retrait de consentement.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation moyenne sur le test fonctionnel chronométré de montée de 4 marches standard avant et après 18 mois de traitement entre les groupes givinostat et placebo (analyse ITT).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha étaient la variation moyenne du temps nécessaire pour se lever du sol, la variation moyenne de la distance de marche évaluée par le test 6MWT, la variation moyenne du score NSAA, la variation moyenne de la force musculaire évaluée par l'extension du genou et la flexion du coude mesurée par myométrie portative et la variation moyenne de la fraction grasseuse du muscle vaste latéral (évaluation par spectrométrie RMN).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

Résultats sur le critère de jugement principal

Le critère de jugement principal a été analysé dans la population cible de l'étude, à savoir les patients ayant une fraction grasseuse du vaste latéral évaluée en spectrométrie par résonance magnétique entre > 5 % et ≤ 30 %.

Après 18 mois de traitement, le temps au test 4SC a augmenté en moyenne de 1,31 secondes (passant d'une moyenne de 3,39 secondes à l'inclusion à 4,70 secondes après 18 mois de traitement) dans le groupe givinostat versus une augmentation moyenne de 2,89 secondes (passant de 3,48 secondes à l'inclusion à 6,37 secondes après 18 mois de traitement) dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -1,78 secondes (IC 95 % [-3,46 ; -0,11]) et un rapport des moyennes de 0,86 (IC 95 % [0,75 ; 0,99] p=0,0345).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le givinostat et le placebo sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir le temps pour se lever du sol, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EPIDYS dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire PODCI. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Comparaison indirecte

Cette analyse était basée sur une comparaison entre des patients traités par givinostat en association avec un traitement continu par corticoïdes (issus des études EPIDYS et DSC/14/2357/51) et des patients recevant uniquement des corticoïdes (issus des études CINRG DNHS et Imaging DMD).

L'étude Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study (CINRG DHNS ; NCT00468832) est une étude multicentrique (9 pays), prospective et longitudinale, ayant inclus 440 patients atteints de DMD et ayant reçu des corticoïdes. Ils ont été suivis entre 2006 et 2016.

L'étude ImagingDMD4 (NCT01484678), multicentrique (USA), prospective, observationnelle (cas témoins), est une étude en cours. Elle porte sur l'histoire naturelle de la DMD. Au moment de l'analyse, 160 sujets masculins âgés de 5 à 30 ans, ambulants ou non, ont été inclus.

Un appariement des patients par score de propension a été réalisé à partir des données individuelles des patients ayant été traités par givinostat et ceux inclus dans les cohortes d'histoire naturelle de la maladie. Les covariables d'appariement prises en compte dans le score de propension ont été :

- le temps de réalisation du test 4SC à l'inclusion
- le temps de réalisation du test de lever depuis le sol à l'inclusion,
- le temps de réalisation du test de marche/course de 10 mètres à l'inclusion,
- l'utilisation de corticostéroïdes à l'inclusion.

Au total, 148 patients traités par givinostat et 197 patients dans le groupe contrôle histoire naturelle de la maladie ont été inclus avant l'appariement des patients. Après l'appariement, 142 patients (95,9 %) dans le groupe givinostat et 142 patients (72,8 %) dans le groupe contrôle externe ont été inclus, soit 284 patients appariés au total (82,3 %).

A l'inclusion, les patients du groupe contrôle étaient plus jeunes que ceux traités par givinostat.

Les autres caractéristiques reflètent l'âge plus faible du groupe contrôle à l'inclusion.

Une différence entre les deux groupes était observée dans la proportion de patients traités par déflazacort versus autres corticoïdes. En l'absence de différence d'efficacité établie dans la littérature entre les différents types de corticoïdes, aucun impact du traitement standard par corticothérapie n'était attendu sur les critères observés.

Résultats

Les résultats suggèrent que l'âge de la perte persistante de la capacité à se lever du sol, de la capacité à monter 4 marches de façon chronométrée semblait plus élevé chez les patients sous givinostat par rapport au groupe contrôle, de même que l'âge de la perte persistante de la marche. Compte tenu de ses limites méthodologiques, les résultats de cette comparaison indirecte ne sont pas détaillés.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance issues des études cliniques proviennent de l'étude EPIDYS et de sa période d'extension.

3.3.1 Données issues de l'étude EPIDYS versus placebo

La durée moyenne de traitement au sein de la population totale était de 496 jours dans le groupe givinostat et de 512 jours dans le groupe placebo.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été similaire dans les deux groupes : 94,9 % dans le groupe givinostat et 93,4 % dans le groupe placebo. Dans les deux groupes, la majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée (90,7 % dans le groupe givinostat et 91,8 % dans le groupe placebo).

La proportion de patients présentant des événements indésirables graves (EIG) (6,8 % versus 3,3 %), des EI ayant entraîné la sortie d'étude (2,5 % vs. 0,0 %), des EI ayant entraîné l'arrêt définitif (3,4 % vs. 0,0 %) ou temporaire (13,6 % vs. 6,6 %) du traitement, des EI ayant entraîné une réduction de dose (35,6 % vs. 1,6 %) et des EI liés (68,6 % vs. 27,9 %) a été supérieure dans le groupe givinostat comparé au groupe placebo.

Les EI les plus fréquents, dans le groupe givinostat versus placebo, ont été la diarrhée (36,4 % vs. 18 %), les vomissements (28,8 % vs. 13,1 %), la rhinopharyngite (26,3 % vs. 31,1 %), les céphalées (23,7 % vs. 23 %) et la douleur abdominale (21,2 % vs. 14,8 %), les infections des voies aériennes supérieures (5,9 % versus 13,1 %), une rhinite (5,1 % vs. 11,5 %), une augmentation des triglycérides (11,9 % vs. 4,9 %), une chute (12,7 vs. 21,3 %), une douleur aux extrémités (6,8 % versus 11,5 %), et une douleur dorsale (5,1 % vs 13,1 %). Une diminution du nombre de plaquettes a été rapportée chez 17,8 % et une thrombocytopénie chez 16,1 % des patients du groupe givinostat uniquement.

Au total, 8 (6,8 %) patients du groupe givinostat et 2 (3,3 %) patients du groupe placebo ont rapporté au moins un EIG au cours de l'étude. Dans le groupe givinostat, il s'agissait d'événements de gastroentérite, gastroentérite virale, grippe, douleur abdominale, vomissements, douleur thoracique, fracture spinale, vertiges et rash, chacun rapporté par 1 (0,8 %) patient. La gastroentérite a été rapportée également chez 2 patients du groupe placebo.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

3.3.2 Données issues de l'étude d'extension à long terme

Les patients inclus devaient avoir participé à une étude clinique concernant le givinostat, étude 43 et étude 48/EPIDYS, et avoir passé la visite de fin de traitement, ou bien avoir été sélectionnés dans l'étude EPIDYS en remplissant les critères de la population « hors cible ». Le critère de jugement principal était la caractérisation et l'incidence des événements indésirables, évalués entre l'inclusion et la semaine 48 et puis tous les ans jusqu'à la fin de l'étude, prévue en 2029. Les 207 patients inclus dans l'étude étaient répartis en 3 groupes, 119 patients traités par givinostat dans l'étude EPIDYS ou dans l'étude DSC/11/2357/43, 58 patients issus du groupe placebo de l'étude EPIDYS et 30 patients qui avaient été sélectionnés dans l'étude EPIDYS mais non inclus car la population hors-cible était complète.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 11,5 ans (min : 6,2 ans ; max : 17,6 ans), et leur poids moyen était de 35,7 kg ; le délai moyen depuis le diagnostic était de 7,4 ans. La corticothérapie avait débuté depuis 5,4 ans, les patients recevaient majoritairement du déflazacort, à 81,2 % et par prednisone pour 16,4 %, et majoritairement quotidiennement (pour environ 80 % des patients).

La durée moyenne de traitement par givinostat a été de 1256 jours dans le groupe givinostat, 1073,7 jours dans le groupe givinostat différé et 1073,7 jours dans le groupe givinostat naïf.

Sur les 207 patients ayant reçu au moins une dose de traitement, 98,3 % des patients dans le groupe givinostat, 96,6 % dans le groupe givinostat différé et 100,0 % dans le groupe givinostat naïf ont rapporté au moins un EI. La majorité des EI ont été d'intensité légère (79 patients, 38,2%) ou modérée (83 patients, 40,1 %). Des EI sévères ont été rapportés par 39 patients (18,8 %) : 23,5 % dans le groupe givinostat, 10,3 % dans le groupe givinostat différé et 16,7 % dans le groupe givinostat naïf.

Huit patients (3,9 %) sont sortis de l'étude en raison d'un EI et 9 (4,3 %) ont arrêté le traitement de l'étude.

Les EI les plus fréquents ont été la COVID-19 chez 92 patients (44,4 %), la diarrhée chez 65 patients (31,4 %), les chutes chez 54 patients (26,1 %), la pyrexie chez 53 patients (25,6 %), les vomissements chez 50 patients (24,2 %), la rhinopharyngite chez 49 patients (23,7 %), les céphalées chez 46 patients (22,2 %), l'augmentation des triglycérides sanguins chez 45 patients (21,7 %), la thrombocytopénie chez 35 patients (16,9 %), la douleur abdominale chez 34 patients (16,4 %), la douleur des extrémités chez 32 patients (15,5 %), la diminution du nombre de plaquettes chez 29 patients (14,0 %), l'infection du tractus respiratoire supérieure chez 28 patients (13,5 %), la douleur abdominale supérieure et le rhume chez 27 patients (13,0 %), l'augmentation de la troponine chez 26 patients (12,6 %), la nausée chez 25 patients (12,1 %), l'augmentation de l'hormone thyroïdienne sanguine chez 24 patients (11,6 %), la douleur dorsale et l'hypertriglycémie chez 23 patients (11,1 %) et l'arthralgie chez 21 patients (10,1 %).

La proportion de patients ayant eu au moins un EI a été similaire dans les groupes (98,1 % environ).

Au total, 64 EIG ont été rapportés par 52 patients (25,1 %) à la date de l'analyse intermédiaire. Les EIG les plus fréquents ont été une fracture du fémur (12 patients, 5,8 %), la déshydratation (3 patients, 1,4 %) et l'appendicite, la fibrillation auriculaire, les douleurs dorsales, la gastroentérite et les rétractions tendineuses (2 patients chacun, 1,0 %). La fréquence des EIG a été comparable entre les groupes : 26,9 % dans le groupe givinostat, 24,1 % dans le groupe givinostat différé et 20,0 % dans le groupe givinostat naïf.

Deux décès dans le groupe givinostat différé ont été rapportés au cours de l'étude jusqu'à la date de clôture pour cette analyse intermédiaire. Il s'agissait d'un accident de la route et d'une hémorragie thoracique (consécutif à une chute du fauteuil roulant). Aucun de ces deux décès n'a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

3.3.3 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de DUVYZAT (givinostat) (version 1.0 en date du 24 avril 2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	– Affections hémorragiques – Conséquences cliniques d'une hypertriglycémie (par exemple : pancréatite, maladie coronarienne, stéatose hépatique) – Déshydratation avec déséquilibre électrolytique potentiel
Informations manquantes	Tolérance à long terme.

3.3.4 Données issues du RCP

« Les événements survenus le plus fréquemment dans l'étude contrôlée par placebo (sur base des termes agrégés, le cas échéant) étaient la diarrhée (38,1 %), les douleurs abdominales (33,9 %), la thrombopénie (32,2 %), les vomissements (28,8 %) et l'hypertriglycémie (22,9 %). »

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte, adolescent, enfant

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de la DMD chez les patients ambulants âgés 6 ans et plus		
Etude clinique confirmatoire	Etude randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, en association à un traitement concomitant par corticostéroïdes, dans l'objectif de confirmer l'efficacité et la tolérance de givinostat	31 juillet 2033
Etude non interventionnelle	Etude basée sur des données patients/registres dans l'objectif de confirmer l'efficacité et la tolérance à long terme de givinostat	Décembre 2037
Traitement de la DMD chez les patients ambulants âgés de 2 à 6 ans		
Pharmacokinetics and Safety of Givinostat in DMD Patients Ages From at Least 2 Years to Less Than 6 Years Old	Etude de phase 2, en ouvert, multi-cohortes, multicentrique (NCT06769633)	Décembre 2029

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de la DMD chez les patients non ambulants âgés de 9 à 17 ans		
Efficacy, Safety and Tolerability of Givinostat in Non-ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (ULYSSES)	Etude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique (NCT05933057)	Février 2028 (analyse principale)
Maladie de Vaquez		
Study on Efficacy and Safety of Givinostat Versus Hydroxyurea in Patients With Polycythemia Vera (GIVIN PV)	Etude randomisée, en ouvert, contrôlée versus hydroxyurée, multicentrique (NCT06093672)	Juillet 2026
Néoplasmes myéloprolifératifs		
Long-term Study Evaluating the Effect of Givinostat in Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms	Etude de phase 2 multicentrique en ouvert (NCT01761968)	Décembre 2026

4. Discussion

Le présent dossier repose sur une étude de phase III, l'étude EPIDYS, et les résultats de tolérance d'une étude d'extension, ainsi que sur les résultats d'une comparaison indirecte.

Au total, l'efficacité et la tolérance de DUVYZAT (givinostat) ont été évaluées dans une étude comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle (EPIDYS) en association au traitement standard par corticothérapie, pour ralentir la progression de la maladie chez 179 patients d'âge moyen 9,7 ans (min : 6,1 ; max : 14,2), ambulants atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, traités par corticoïdes, après 18 mois de traitement.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne sur le test fonctionnel chronométré de montée de 4 marches standard avant et après 18 mois de traitement (analyse ITT). Ce critère a été analysé dans la population cible de l'étude, à savoir les patients présentant une fraction grasseuse du vaste latéral évaluée en spectrométrie par résonance magnétique entre $> 5 \%$ et $\leq 30 \%$.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha étaient la variation moyenne du temps nécessaire pour se lever du sol, la variation moyenne de la distance de marche évaluée par le test de marche de 6 minutes (6MWT), la variation moyenne du score NSAA (North Star Ambulatory Assessment), la variation moyenne de la force musculaire évaluée par l'extension du genou et la flexion du coude mesurée par myométrie portative et la variation moyenne de la fraction grasseuse du muscle vaste latéral (évaluation par spectrométrie RMN).

Le temps au test 4SC a augmenté en moyenne de 1,31 secondes (passant d'une moyenne de 3,39 secondes à l'inclusion à 4,70 secondes après 18 mois de traitement) dans le groupe givinostat versus une augmentation moyenne de 2,89 secondes (passant de 3,48 secondes à l'inclusion à 6,37 secondes après 18 mois de traitement) dans le groupe placebo, soit une dégradation dans les deux groupes, avec une différence moyenne en faveur du givinostat de -1,78 secondes (IC 95 % [-3,46 ; -0,11]) et un rapport des moyennes de 0,86 (IC 95 % [0,75 ; 0,99] $p=0,0345$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le givinostat et le placebo sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir le temps pour se lever du sol, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants

Bien qu'il n'y ait pas de consensus concernant le choix d'un critère de jugement par rapport à un autre, le test de 4SC est validé pour l'évaluation de la DMD. Cependant, la quantité d'effet démontrée dans cette étude est faible et de pertinence clinique discutable. De plus, la quantité d'effet observée est inférieure à celle attendue lors du design de l'étude.

Le profil de tolérance est marqué majoritairement par des événements indésirables gastrointestinaux avec diarrhée, vomissements et douleurs abdominales, et des EI hématologiques avec thrombopénie, hypertriglycémie, diminution des plaquettes. Ce profil de tolérance semble cohérent avec celui des autres inhibiteurs des histones désacétylases, mais ces événements indésirables du givinostat s'ajoutent à ceux des corticoïdes auxquels il est associé, dont le profil de tolérance au long cours est défavorable.

Il est précisé dans le RCP que le mécanisme d'action du givinostat est indépendant de la mutation génétique de la dystrophine sous-jacente à l'origine de la maladie.

L'efficacité et la tolérance du givinostat n'ont été évaluées :

- qu'en association au traitement concomitant par corticoïdes
- chez des patients ambulants (seuls 12 patients non ambulants sur un effectif de 207 patients étaient inclus dans l'étude d'extension).

On ne dispose pas de données sur une éventuelle épargne des corticoïdes avec le givinostat, or le profil de tolérance au long cours des corticoïdes n'est pas favorable.

La comparaison indirecte suggère que l'âge de la perte persistante de la capacité à se lever du sol, de la capacité à monter 4 marches de façon chronométrée serait plus élevé chez les patients sous givinostat par rapport au groupe contrôle, de même que l'âge de la perte persistante de la marche, mais ses résultats ne peuvent être pris en compte en raison de ses faiblesses méthodologiques (biais de confusion résiduel du fait de facteurs non mesurés, notamment).

Selon l'EPAR, des incertitudes subsistent quant à la robustesse des effets observés du traitement. L'absence de reproduction des résultats dans une étude supplémentaire et la nécessité de disposer de données à long terme plus solides ajoutées au fait que les données disponibles n'ont pas été considérées comme suffisantes pour justifier une AMM complète par l'EMA qui a délivré une AMM conditionnelle dans l'attente de disposer de données plus robustes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de DUVYZAT (givinostat) sur la morbi-mortalité ni la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

A ce jour, les corticoïdes constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité dans la DMD¹, mais avec un profil de tolérance au long cours défavorable. Les recommandations actuelles préconisent de débiter les corticoïdes chez un enfant marchant, au moment où le développement moteur stagne (phase de plateau, qui précède le déclin des fonctions motrices), soit habituellement entre 5 et 6 ans.

Compte tenu de sa quantité d'effet non cliniquement pertinente et de son profil de tolérance dont les événements indésirables (majoritairement gastrointestinaux avec diarrhée, vomissements et douleurs abdominales, et hématologiques avec thrombopénie, hypertriglycémie, diminution des plaquettes) s'ajoutent au profil de tolérance défavorable au long cours des corticoïdes, DUVYZAT (givinostat) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez les patients ambulants, âgés de 6 ans et plus, recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie rare, avec une prévalence de 1/ 3 500 à 1/9 300 naissances masculines, un pronostic défavorable avec une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire qui peuvent entraîner le décès à l'adolescence et un fort impact sur la qualité de vie des patients.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du givinostat est mal établi, en raison d'une quantité d'effet faible et de pertinence clinique discutable bien que statistiquement significative, et de son profil de tolérance marqué par des événements digestifs et hématologiques qui s'ajoutent à ceux déjà connus et défavorables des corticoïdes utilisés au long cours.
- Ce traitement n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie dans une étude comparative versus placebo, qui met en évidence une quantité d'effet faible et de pertinence clinique discutable bien que statistiquement significative, et un profil de tolérance défavorable marqué par des événements digestifs et hématologiques,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin ou de vie pour le patient ou son entourage,

DUVYZAT (givinostat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUVYZAT (givinostat), suspension buvable, est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de DUVYZAT (givinostat), suspension buvable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Sans objet.